

Aus der  
Universitäts-Frauenklinik Erlangen  
(Direktor: Prof.Dr.R.Dyroff)

Über die  
kindliche Mißbildungshäufigkeit  
an der  
Universitäts - Frauenklinik Erlangen  
in den  
Jahren 1925 - 1954

Inaugural - Dissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der  
Hohen Medizinischen Fakultät  
der  
FRIEDRICH-ALEXANDER-UNIVERSITÄT  
Erlangen

vorgelegt von  
Gerda Schmoldt, Erlangen



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41546223\\_0114](https://archive.org/details/IA41546223_0114)

Aus der  
Universitäts-Frauenklinik Erlangen  
(Direktor: Prof.Dr.R.Dyroff)

Über die  
kindliche Mißbildungshäufigkeit  
an der  
Universitäts - Frauenklinik Erlangen  
in den  
Jahren 1925 - 1954

Inaugural - Dissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der  
Hohen Medizinischen Fakultät  
der  
FRIEDRICH-ALEXANDER-UNIVERSITÄT  
Erlangen

vorgelegt von  
Gerda Schmoldt, Erlangen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät  
der Universität Erlangen

Dekan: Professor Dr. C. K o r t h  
Referent: Professor Dr. R. D y r o f f  
Tag der mündlichen Prüfung: 12.6.1956



Meinen lieben Eltern  
in herzlicher Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis:

Seite

- A. Einleitung
- B. Theorien der möglichen Entstehungsursachen kindlicher Mißbildungen
  - I. Endogene Ursache
    - 1. Erbllichkeit
  - II. Exogene Ursachen
    - 1. Sauerstoffmangel
    - 2. Chemische Einwirkungen
    - 3. Gestosen
    - 4. Erkrankungen mütterlicher Genitalorgane
    - 5. Stoffwechselerkrankungen
    - 6. Ovarielle Rückbildung
      - Eingeschaltete Betrachtung über Mongolismus-Ätiologie
    - 7. Strahlenschädigung
    - 8. Infektionskrankheiten
    - 9. Rh-Faktor
- C. Über die Mißbildungshäufigkeit an der Universitäts-Frauenklinik Erlangen in den Jahren 1925 - 1954
- D. Sechs Einzelfälle kindlicher Mißbildungen
- E. Zusammenfassung
- F. Literaturverzeichnis

## A. Einleitung

Schon immer war die Geburt eines mißbildeten Geschöpfes für die Mutter, die Angehörigen, aber auch für die weitere Umgebung ein Ereignis, welches Entsetzen hervorrief. Es ist daher kein Wunder, daß die Frage nach der Ursache dieser Erscheinungen zu jeder Zeit die Menschheit sehr beschäftigte.

Im frühen Altertum werden bereits Mißbildungen beschrieben, und zwar in der griechischen Literatur bei *Empedokles* (444 v.Chr.) und *Aristoteles* (368-322 v.Chr.). Im Laufe der Jahrhunderte wurden dann die verschiedensten Theorien über die Entstehung solcher Abnormitäten aufgestellt. Eine endgültige Klärung der Genese aber ist bis zu unseren Tagen nicht gefunden worden. Im allgemeinen gilt aber heute wohl als feststehende Tatsache, daß es eine endogene (genbedingte) und eine exogene (umweltbedingte, d.h. alle Schädigungen, die über die Mutter die Keimzelle oder die Frucht treffen) Entstehungsursache für die Mißbildungen gibt. Wahrscheinlich ist aber auch die Kombination endogener und exogener Ursachen.

Die Definition des Begriffes "Mißbildung" hat verschiedene Deutungen erfahren. Nach *Bickenbach* sind nicht alle angeborenen Abweichungen von der Norm "Mißbildungen" (z.B. syphilitische Sattelnase, angeborener Kropf usw.), sondern nur Formabweichungen, die primär nicht nach dem normalen Entwicklungsengang verlaufen, also "Mala primae formationis". Nach *Schwalbe* ist eine Mißbildung "eine während der fetalen Entwicklung zustande gekommene, also angeborene Veränderung der Form eines oder mehrerer Organe, Organsysteme oder des ganzen Körpers."

## B. Theorien der möglichen Entstehungsursachen kindlicher Mißbildungen

Keimbedingte embryonale Entwicklungsstörungen beim Menschen, in Sonderheit in Verbindung mit Mißbildungen, hat man in den vergangenen Jahrzehnten fast immer als genetische Schädigungen aufgefaßt. Die Möglichkeit einer zur Mißbildung führenden Schädigung der Gameten und Keimlinge, als Folge einer Erkrankung oder sonstigen exogenen Noxe, die den Gesamtkörper treffen, wurde fast ganz außer Acht gelassen.

### I. Endogene Ursache - Erbllichkeit

Als Folge der von Gregor *Mendel* 1895 beobachteten und in den sogenannten "*Mendel - Gesetzen*" zusammengefaßten Theorie,

die von C o r r e n s , d e V r i e s und vor allem M o r g a n weiter verfolgt und ausgebaut wurde, haben viele Forscher versucht, jeglichen Einfluß der Umweltfaktoren auf die Keimzellen zu verneinen. Zur gleichen Auffassung neigen auch heute noch einzelne Kreise, vor allem die Genetiker (v. V e r s c h u e r).

v. V e r s c h u e r teilt die Erbforschung in 3 Etappen ein, die zum Teil aufeinander folgen, oder sich ergänzend ineinander greifen und somit eine Einheit bilden.

I. Die M e n d e l - Analyse sagt, daß die krankhafte Erbanlage (= Gen) durch Mutation aus der entsprechenden Normalanlage entsteht. Diese sogenannten pathologischen Mutanten führen zu den verschiedensten Mißbildungen und Erkrankungen. Dadurch ergeben sich eine Unzahl von Genkombinationen, die mit spezifischem Auftrag an der Entwicklung des Menschen beteiligt sind.

II. Verbindung zwischen Genetik und Zytologie: Die Erscheinungen des Erbganges nach M e n d e l sind erklärt durch die Vorgänge an den Chromosomen während der Reifung der Keimzellen und Befruchtung. Die einzelnen Gene sind linear auf den Chromosomen angeordnet; so kam es zu den sogenannten Genkarten der Chromosomen (am weitesten erforscht bei *Drosophila melanogaster*, aber auch beim Menschen).

III. Die Wirkung der Erbanlagen auf die Entwicklung des Organismus (Phänogenetik): Die Verbindung zwischen Genetik und Biochemie hat zu bedeutenden Ergebnissen geführt. Das klassische Modell ist die phänogenetische Analyse der Pigmentbildung bei Insekten (B u t e n a n d t , K ü h n und Mitarbeiter). Es handelt sich dabei um das Beispiel für eine komplementäre Polygenie, d.h. für das sich ergänzende Zusammenwirken mehrerer Erbanlagen bei der Entstehung eines bestimmten phänotypischen Merkmales. Dabei ist fraglich, ob das Gen selbst als Ferment anzusehen ist, oder ob das Ferment ein primäres oder sekundäres Genprodukt ist, oder ob das Gen nur die Fermenttätigkeit durch Bildung von spezifischen Aktivatoren oder Inhibitoren kontrolliert (B u t e n a n d t).

Zur Entstehung einer Eigenschaft, in diesem Falle einer Mißbildung, ist nach v. V e r s c h u e r Voraussetzung ein Hauptgen, zu dem noch zahlreiche erbliche (Nebengene) und nichterbliche - modifizierende (fördernde und hemmende) Einflüsse hinzutreten.

Selbstverständlich wird auch heute noch anerkannt, daß ein Teil aller Mißbildungen erblich bedingt ist, wenn der Beweis dafür durch den positiven Sippenbefund geführt werden kann. Die Ausschließlichkeit jedoch, mit der sich die Genetiker dafür bekennen, ist erstaunlich. Ist doch die Ansicht der Entstehung menschlicher Mißbildungen durch Umweltfaktoren wesentlich älter als die Erblehre, nur wurde jene durch den Siegeszug der neuen Theorien vernachlässigt.

## II. Exogene Ursachen

Schon Mitte des vorigen Jahrhunderts versuchte G r a n v i l l e durch Untersuchungen an Abortiveiern embryonale Entwicklungsstörungen auf eine entzündliche Chorion-Erkrankung zurückzuführen. H i s und M a l l arbeiteten in gleichem Sinne weiter. H e r l i t z k a und S p e m a n n führten durch Einschnürung Doppelbildungen herbei. S c h u l t z e , W i l s o n und R o u x hatten gleiche Ergebnisse durch Kompressionen, Schüttelungen und Anstich der Abortiveier.

Lange Zeit sah man auch in der sogenannten "Spaltungstheorie" von A h l f e l d eine große Bedeutung für die Teratogenese. Es wurden dabei für die Entstehung somatischer Abnormitäten Störungen im Amnionaufspaltungsmodus angeschuldigt, auch Amnionanomalien und Störungen der Fruchtwasserbildung (Oligohydramnion) wurden angegeben. Als wichtigste mechanische Einwirkungen jedoch sah man die sogenannten Amnionstränge und Simonart'schen Bänder an.

Die Entstehung der Spaltbildungen im Bereich des Neuroektoderms glaubt M o r g a g n i aus dem Hydrocephalus ableiten zu können. H a l l e r und anfänglich auch V i r c h o w sowie A h l f e l d waren Anhänger dieser Hypothese. D a r e s t e machte später die Enge des Amnions für formale Fruchtschädigungen verantwortlich.

Zur gleichen Zeit, in der es schien, als ob die Genetiker mit ihrer genbedingten Theorie die Ursache der Mißbildung beweisen könnten, haben zahlreiche klinische und experimentelle Beobachtungen von gegensätzlich überzeugten Forschern einwandfrei erwiesen, daß die verschiedensten Umweltfaktoren Entwicklungsdefekte hervorrufen können, die den genbedingten morphologisch völlig gleich sind und die deshalb als "Phänokopien" bezeichnet wurden. Da die exogen bedingten Defektbildungen quantitativ nicht hinter den endogen bedingten Anomalien zurückstehen, sind sie für die ganze Teratologie von größter Wichtigkeit.

Vielerlei Ursachen sind heute aufgezeigt, die schädigend und mißbildend in die Entwicklung der Gameten und der Frucht eingreifen und obgleich sie diese doch in der Gesamtheit treffen, nur zu örtlichen Schädigungen führen. Zu nennen sind bei all diesen - teils tierexperimentell gemachten Erfahrungen - die Untersuchungen, bei denen man Tiere (teils Warm-, teils Kaltblüter, auch Säugetiere) den verschiedenartigsten Noxen aussetzte, wenn man als Noxe alle diejenigen Einflüsse bezeichnet, die als entwicklungsschädigende Agentien auftreten.

### 1. Sauerstoffmangel

Einen wichtigen Beweis für eine exogene Keimschädigung bringen die Versuche an tierischen Embryonen, denen man zu einem ganz bestimmten Entwicklungszeitpunkt Sauerstoff entzogen hat und die darauf mit ganz spezifischen Defektbildungen des Neuralrohres und der Extremitäten antworteten. Als maßgeblichste Versuche sind hier die von B ü c h n e r , M a u r a t h , R ü b s a a m e n und R e h n zu nennen, die Acranie, Anencephalie und Gaumenspalten zur Folge hatten. In Amerika bestätigte I n g a l l s die deutschen Versuche. Sie zeigen uns, daß auch nur ganz kurzfristiger Sauerstoffentzug, der zu einem bestimmten Zeitpunkt (teratologischer Determinationspunkt) einwirkt, den Entwicklungsablauf in ganz spezifischer Weise zu stören vermag. S t o c k a r d hatte schon früher darauf hingewiesen, B ü c h n e r und Mitarbeiter bewiesen dies jetzt an Triton- und Hühnerkeimlingen. Wichtig ist dabei, daß nicht die Menge und Dauer der Noxe ausschlaggebend ist, sondern lediglich der Zeitpunkt der Einwirkung auf den Keim. Es handelt sich dabei also um eine ausgesprochene Phasenspezifität.

Im Tierexperiment konnte man Sauerstoff dem Keim direkt entziehen (Unterdruckkammerversuche mit Tritoneiern). Beim Menschen kann man wohl den Sauerstoffmangel als durch die verschiedensten Ereignisse herbeigeführt betrachten. Zu nennen sind hier Blutungen während der Schwangerschaft, Asthma oder schwere Herzerkrankungen der Mutter. Auch vorausgegangene Abrasionen entweder nach Abort oder aus diagnostischen und therapeutischen Gründen, artefizielle Abtreibungsversuche und antikonzeptionelle Mittel kommen ebenfalls in Frage. Eine mangelhafte Einidation ist gleichfalls als Ursache möglich. Alle diese genannten Gründe beruhen letzten Endes auf einer unzureichenden Sauerstoff- und Nährstoffaufnahme der Keimzellen und der

Frucht. Die Eizelle geht nicht zu Grunde, ist aber so sehr geschädigt, daß sie nur noch minderwertig ist.

Nach Beobachtungen von R u m s t r ö m und B r a c h e t am Seeigel- und Froschei steigt die Atmung im Laufe der Entwicklung ständig an, jeweils vor dem periodischen Einsetzen der Kernteilung und erreicht ihren Höhepunkt vorübergehend während der Mitose. Nach Beginn der Gastrulation setzt eine Glykogenolyse ein, die bis zum Schlüpfen fortbesteht. Man kann daraus folgern, daß das Glykogen im Entwicklungsablauf mehr und mehr veratmet wird. In den einzelnen Keimbezirken jedoch herrscht eine unterschiedliche Atmungsintensität. Nach W o e r d e m a n n und P i e p h o ist im Bereich der dorsalen Urmundlippe also dem Spemann'schen Organisationszentrum besonders viel Glykogen angereichert. Dieses erfährt eine starke Reduktion bei der Einstülpung des Zellmaterials während der Gastrulation, wohl als Folge der Oxydationszunahme in dieser Entwicklungsphase. Auf Grund dieser Untersuchungsergebnisse sind die Hemmungs- mißbildungen, vor allem im Bereich der Neuralplatte, durch Sauerstoffmangel zu erklären.

## 2. Chemische Einwirkungen

Gleiche Mißbildungen ließen sich allerdings auch mit chemischen Substanzen erzielen, wie die Versuche von L a n d a u e r mit Insulin, Pilocarpin und Borsäure am Huhn und von G e s e n i u s mit Lost bei Ratten bewiesen. N a c h t s h e i m erzielte beim Kaninchen mit Colchicin gleiche Ergebnisse und konnte zusätzlich noch bei seinen Versuchstieren eine ähnliche Leukozytenveränderung beobachten, wie sie der menschlichen Pelger'schen Kernanomalie entspricht. In Anlehnung an diese Erfahrungstatsachen müßte man schließen, daß für die menschliche Teratogenese gleiche Ursachen maßgeblich sind.

## 3. Gestosen

In diesem Zusammenhang muß man auch an die Mißbildungen durch die sogenannten Gestosen (Schwangerschaftstoxikosen) denken. Wahrscheinlich sind sie von großer Bedeutung für die Teratologie.

An der Frankfurter Universitäts-Frauenklinik wiesen bei 6500 Geburten 9,2 % der graviden Frauen eine Toxikose auf und von den nach Schwangerschaftstoxikose geborenen Kindern waren 22,6 % mißgebildet. Nach normalem Schwangerschaftsverlauf dagegen wurden 5,8 % Mißbildungen geboren ( G o l d e r ).

Eine Zusammenstellung von W i t t e für die Kölner Frauenklinik zeigt, daß von 236 mißgebildeten Neugeborenen 38 Mütter (= 16,1 %) an einer Gestose gelitten haben. Auf 4635 normale Neugeborene entfielen 138 Mütter (= 3,9 %) mit Gestose.

K l o s t e r k ö t t e r stellte an der Hamburger Frauenklinik unter 303 mißgeborenen Kindern 33 Mütter (= ca. 11 %) mit Gestose fest.

Die Ätiologie der Gestosen ist noch sehr ungeklärt. S e i t z versuchte eine Erklärung zu finden, indem er annimmt, daß allergische Momente eine Rolle spielen. Er unterscheidet zwischen Früh- und Spät-Toxikosen und meint, daß es bis zum 4. Monat (Anfangstoxikosen) zu starken vegetativen Erregungen kommt, die er als Schwangerschafts-neurovegetatosen bezeichnet. Sie gehen mit Emesis und Hyperemesis einher. Die beiden letzten Graviditätsmonate sind nach vorübergehender Beschwerdefreiheit nach seiner Meinung dann gekennzeichnet durch Erscheinungen wie Eklampsie, vorzeitige Plazentalösung und uteroplazentare apoplexie convulsive, (Endtoxikosen), ausgelöst wahrscheinlich durch übermäßige Kreislaufbelastung der Mutter, Mangel an wichtigen Wirkstoffen oder fehlerhafte hormonelle Steuerung. Die äußeren Erscheinungsformen dieser toxischen Schädigungen entsprechen dann dem Zeitpunkt ihres Einwirkens auf die Frucht.

S e i t z berichtet 1942 über eine eigene Beobachtung. Es handelt sich dabei um eine Schwangerschaftstoxikose mit hochgradiger Hyperemesis und später allgemeiner Oedemneigung der Mutter. Das mißgebildete Kind wies einen Hydrocephalus internus, Mikrogyrie, Ohrmißbildungen, Klumpfüße, Oesophagusatresie, Struma parenchymatosa, Hydronephrose, offenes Foramen ovale bei Hydramnion auf.

S e i t z faßt diese Beobachtung als Untermauerung seiner These auf, daß Mißbildungen der Frucht toxische Erscheinungen bei der Mutter auslösen können. Als Voraussetzung dafür gilt, daß die mütterlichen Organe (wie Leber, Niere, Thyreoidea usw.) schon vor der Schwangerschaft erscheinungslos geschädigt waren, jetzt aber dekompensieren. Die andere Möglichkeit besteht darin, daß der normal arbeitende mütterliche Organismus durch eine Überbelastung in der Schwangerschaft (z.B. Mehrlingsschwangerschaft) so sehr überbeansprucht wird, daß es zur Fehlleistung kommt.

Als wichtigstes "Organ" der Frucht zur Entstehung von Schwangerschafts-toxikosen bezeichnet S e i t z die Plazenta bzw. die Chorionepithelien derselben. Wichtig deshalb, weil sie als Bildungsstätte ges- schlechtsbezogener Hormone fungieren und weil sie mit dem mütter- lichen Blutkreislauf aufs engste verbunden sind.

#### 4. Erkrankungen mütterlicher Genitalorgane

Der Vollständigkeit halber soll hier noch angefügt werden die Wahr- scheinlichkeit einer teratogen wirksamen Möglichkeit der Erkrankung der mütterlichen Genitalorgane.

Alle Beeinträchtigungen des Uterus und seiner Umgebung, die anatomi- sch oder funktionell die Entwicklung oder Implantation des Eies irritieren, können die Frucht schädigen. Schon früher glaubte man, in mechanischer Beeinflussung, wie Druckwirkung oder Raumenge, eine Erklärung der causalen und formalen Teratogenese gefunden zu haben. Heute ist man davon abgekommen.

K l e w e sieht neuerdings eine ursächlich mögliche Druckschädigung durch Tumoren, Entzündungen und sonstige Endometriumschäden. Letzten Endes führen auch diese Ansichten wieder auf Stoffwechselschädigungen oder mangelhafte Ernährung, einschließlich Sauerstoffmangel der Frucht zurück.

#### 5. Stoffwechselerkrankungen

Eine weitere Möglichkeit der Fruchtschädigung ist gegeben durch die große Gruppe der schweren Stoffwechselerkrankungen und sonstigen endokrinen Störungen im Vitamin- und Hormon-Haushalt. Es sind da zu nennen Diabetes mellitus, Morb. Basedow und Addison, Dystrophia adiposo-genitalis, hypophysäre Kachexie und Akromegalie. Vor allem bei Diab. mell. ist heute allgemein die toxische Wirkung der mütter- lichen Stoffwechselstörung in der Embryonal-Periode bekannt und von K l o o s als "Embryopathia diabetica" anerkannt.

Nach H a r t l findet man beim Diabetes mellitus der Mutter 10mal so häufig mißgebildete Kinder wie bei gesunden Frauen. Nach anderen Autoren ( H u r w i t z , W a r k a n y und W h i t e ) schwankt die Mißbildungsquote zwischen 3 und 12 %. Die Schwere der kindlichen Schädigung entspricht hier meist der Schwere der mütterlichen Stoff- wechselstörung. Nach K l o o s ist dabei ausschlaggebend eine Störung der Schutzfunktion des Chorionepithels, die bereits vom 2. Graviditätsmonat an wirksam werden kann. Andere Autoren sind der

Meinung, daß es sich um die Auswirkung einer Störung des hormonellen Gleichgewichts handelt. Auch eine zentrale Regulationsstörung ist nicht auszuschließen. M e s t w e r d t glaubt an eine Störung, ähnlich der bei alten Müttern, mit Gametenveränderung im Sinne einer Arteriosklerose, wie sie bei Diabetes häufig vorkommt.

Zum gleichen Gebiet der Stoffwechselstörungen gehören die Entwicklungsfehler nach Einwirkung von Cortison und Compound F nach den Versuchen von F a i n s t a t , F r a z e r und K a l t e r . Zu den hormonellen Störungen gehört auch die Gruppe der Keimdrüsenstörungen und die dabei beobachteten Hemmungsmißbildungen. T ö n d u r y (1952) konnte bei Tritoneiern einen Mitosestop und damit Entwicklungshemmungen durch Östradiol und Stilböstradiol hervorrufen.

#### 6. Ovarielle Rückbildung

Wohl der wichtigste Faktor für die Entstehung von Keimschädigungen auf Grund regressiver Ovarveränderungen ist das chronische Hungern, verbunden mit schweren psychischen Belastungen.

Schon 1922 wies M a y e r auf die vermehrten Meno- und Metrorrhagien hin, die als Folge der Hungerblockade bei vermehrter körperlicher Arbeit und psychischen Belastungen zu beobachten waren.

S t i e v e wies die generative Insuffizienz dieser Frauen histologisch als allgemeine Ovarrückbildung nach. Vor allem sind von diesen Veränderungen die Bläschenfollikel, die reifenden und besonders die reifen Follikel betroffen; Follikel und Primärfollikel folgen dem Verfall der Eizelle. Während der Hungersnot 1923-24 in Rußland konnte S t e f k o w den Vorgang der Follikelatresie beweisen.

S t i e v e sah dann weiterhin die gleiche Follikelatrophie als Vorgang des "geschlechtlichen Alterns" der Frauen unter normalen Lebensbedingungen etwa in der Mitte des 4. Lebensdezenniums, also etwa 10 Jahre vor Eintritt des Klimakteriums. Es ist bekannt, daß die Mißbildungsquote der Kinder von Müttern über 30 Jahre und noch mehr dieser über 40 Jahre relativ hoch liegt. Frauen zwischen 36 - 40 Jahren brachten etwa 1 1/2mal und Frauen über 40 Jahre 2 1/2mal so häufig mißgebildete Kinder zur Welt als jüngere Frauen. Dieser Umstand ist ohne Zweifel bedingt durch eine Keimschädigung infolge des physiologischen Alterns.

Die Folge dieser Schädigung des Fortpflanzungsapparates ist eine generative Insuffizienz. K l e b a n o w und H e g n a u e r

besitzen das Verdienst, diese Tatsachen statistisch gesichert zu haben.

Besonders auffällig war diesen beiden Autoren, daß bei den Mißbildungen, die als Folge ovarieller Rückbildungsvorgänge anzusehen sind, Schädigungen des neuro-ektodermalen Gewebes und Mongolismus häufiger auftraten als z.B. Extremitätenmißbildungen. Diese Beobachtungen entsprechen den Erfahrungen, die man bei Fruchtschädigungen, beispielsweise durch Anoxämie hervorgerufen, sammeln konnte.

### Mongolismus-Ätiologie

Nach K l e b a n o w entfällt unter gewöhnlichen Bedingungen auf 6000 - 7000 normale Neugeborene 1 mongoloides. Bei seinen Untersuchungen und Beobachtungen an jüdischen Frauen, die aus der Haft entlassen waren, sah er eine Häufung von mongoloiden Nachkommen. Es entfielen auf 1430 Neugeborene 58 (= 4 %) mißgebildete Kinder, darunter befanden sich 12 mongoloide. K l e b a n o w führt die Zunahme der Mongolismus-Fälle auf langdauernden Hunger und psychische Belastungen dieser Frauen während der Haft zurück. Einen wesentlichen Faktor zur Entstehung von Mongolismus sieht K l e b a n o w auch in dem hohen Alter der Mütter und den damit verbundenen Veränderungen der Eizelle. Nach B l e y e r liegt in Amerika der Gipfel des mütterlichen Alters normal geborener Kinder bei 25 Jahren, für 2822 mongoloide Kinder liegt das mütterliche Durchschnittsalter bei 42 Jahren. K a i s e r und S c h m i d sahen bei 55,5 % der Mütter mongoloider Kinder ein Alter zwischen 36 und 45 Jahren. G e y e r bezeichnet "das mongoloide Krankheitsbild als eine Entwicklungshemmung des erblich normal veranlagten Kindes" auf Grund dysplastischer Eizellen, die zur Fehlentwicklung führen. Auch S c h u l z und B e n d a lehnen die Erbllichkeit beim Mongolismus ab, während H a n h a r t , D o x i a d e s und H a l l e r v o r d e n Erbbedingtheit für Mongolismus annehmen.

I n g a l l s zeigte, daß Mongolismus auch eine Folge von Sauerstoffmangel des Keimes in den ersten 8 Wochen der Entwicklung sein kann. Er beobachtete, daß Mütter mongoloider Kinder in den ersten Schwangerschaftswochen häufig schwere Blutungen hatten. Es handelt sich meist um konstitutionellen oder artefiziellen drohenden Abort. Der Mongolismus war nach I n g a l l s Beobachtungen oft mit Bildungsanomalien des Herzens, in Form von Vorhof- oder Ventrikelseptum-Defekten vergesellschaftet. Typisch war auch das häufige gleich-

zeitige Fehlen der Mittelphalangen der 5. Finger. In der menschlichen Embryonalentwicklung finden der Schluß der Herzsepten und die Ausbildung der Mittelphalangen der 5. Finger in der Regel in der 8. Schwangerschaftswoche statt. K a i s e r und S c h m i d sprechen von dieser Kombination als dem "Mongolismus-Syndrom". Alle diese Auffassungen stellen aber keine endgültige Lösung des Mongolismus-Problems dar.

Als physiologisch-chemische Erklärung einer Keimschädigung auf Grund ovarieller Rückbildungsvorgänge können die Untersuchungen von A r e s i n und S o m m e r gelten, die auf die Störung des Eiweißstoffwechsels, speziell des Albumin-Globulin-Quotienten hinweisen. Die beiden Autoren führten damit die tierexperimentell an Ratten mit Trypanblau gesammelten Erfahrungen von G i l m a n n , G i l b e r t und S p e n c e r weiter fort.

#### 7. Strahlenschädigung

Auf die Möglichkeit einer Keimschädigung durch Röntgenstrahlen wiesen 1911 schon D ö d e r l e i n , S e l l h e i m und G a u ß hin. Ihre Beobachtungen wurden damals noch angezweifelt. Erst als 1927 H. J. M u l l e r in Texas seine Untersuchungen über Keimschädigungen an *Drosophila melanogaster* bekanntgab, begann man der aktinischen Keim- und Fruchtschädigung Bedeutung beizumessen.

Nach N a u j o k s unterscheidet man 3 Gruppen:

1. primäre Fruchtschädigung,
2. primäre Keimschädigung,
3. sekundäre Nachkommenschädigung, hervorgerufen durch mütterliche Organalteration.

Ad 1: Eine primäre Fruchtschädigung tritt auf bei direkter Bestrahlung des Uterus oder seiner Anhangsorgane während der Schwangerschaft oder durch Streustrahlung bei Bestrahlung anderer Organe des Körpers ebenfalls in der Schwangerschaft.

Ad 2: Die primäre Keimschädigung ist die nachteilige Beeinflussung der Nachkommenschaft, die aus einer Keimzelle hervorgeht, welche vor der Befruchtung der Bestrahlung ausgesetzt war.

Ad 3: Eine sekundäre Keimschädigung wäre die Folge einer Bestrahlung während oder außerhalb der Schwangerschaft, wodurch die Uterusmuskulatur, Endometrium, Gefäße und Blut geschädigt werden, so daß das Kind in Folge dieser Störungen eine nachteilige Beeinflussung erfahren würde.

Die Sterilität tritt nicht gleich nach der Bestrahlung ein. In dieser Latenzzeit ist es möglich, daß geschädigte Eier befruchtet werden und die daraus entstehende Frucht mißgebildet ist. Diese Tatsache der Frühschädigung ist erwiesen und W i n t z hat deshalb geradezu ein Karenzgebot für bestrahlte Frauen in dieser Zeit gefordert. Nach Ablauf der Röntgensterilität zeigen die Ovarien wieder eine biologisch vollwertige Funktion.

S e i t z und W i n t z zeigten für die einzelnen Zellgruppen des Ovars Sensibilitätsunterschiede auf. Der nahezu im Ruhezustand befindliche Primordialfollikel ist um etwa 25 % weniger empfindlich gegenüber äußeren Einflüssen (hier interessieren vor allem die Strahleneinflüsse) als die Follikel der Proliferations- und die der Sekretionsphase. Ob bei Befruchtung nach Ablauf einer temporären Sterilisation eine Schädigung der Nachkommenschaft zu erwarten ist, ist noch umstritten. Zahlreiche Tierversuche sollten als Beweis dafür gelten. Sie waren jedoch meist an Nichtsäugern durchgeführt worden und sind daher nicht zu verwerten. Erstens handelte es sich dabei um Frühbefruchtungen und zweitens besitzen diese Tiere kein Analogon zum menschlichen Primordialfollikel. D y r o f f hat sich dieser Beweisführung sehr intensiv gewidmet und diese Unterschiede klar zum Ausdruck gebracht. Verwertbare Versuche mit Säugern wurden von N ü r n b e r g e r und D y r o f f durchgeführt. Diese zeigten keine Nachkommenschädigung bis in die  $F_6$ -Generation.

Die von S e i t z, W i n t z und G a u ß zuerst empfohlene temporäre Sterilisation war viele Jahre ein geschätztes Therapeutikum bei den verschiedensten Erkrankungen. Sie wurde abgeleitet aus Mißerfolgen bei der Totalkastration, wonach in Einzelfällen gesunde Kinder geboren wurden.

Im Tierversuch zeigten die M o r g a n - Schüler und in Deutschland T i m o f é e f f - R e s s o v s k y, daß die Zahl der ausgelösten Mutationen im einfachen Verhältnis zur Strahlendosis steht. Ferner erwies sich, daß es zur Auslösung einer Mutation keine Minimaldosis gibt. Es genügt unter Umständen schon ein Treffer im Bereich der Genstruktur, um eine Schädigung zu erreichen. Wenn dies auch tierexperimentell gewonnene Erkenntnisse sind, so haben sie doch auch für den Menschen Bedeutung.

Ein Analogon zu den Röntgenschädigungen bilden die Schädigungen durch Ultraschallwellen. Eine genauere Kenntnis über die Art und Weise der

Wirkung fehlt uns jedoch bisher noch. Es ist wahrscheinlich, daß die Vorgänge denjenigen entsprechen, wie sie Klebanow für das alternde Ovar beschrieben hat. Friederickszick und andere Autoren schildern Einzelfälle, bei denen Keim- und Fruchtschäden nach Ultraschalltherapie beobachtet wurden.

### 8. Infektionskrankheiten

Von großer Tragweite für die Teratogenese ist die Übertragung von Infektionskrankheiten auf den Embryo. Seit langer Zeit ist die Bedeutung einer mütterlichen Lues für den Feten bekannt. Aber weit aufsehenerregender waren die 1941 von dem australischen Ophthalmologen Gregg gemachten Beobachtungen angeborener Mißbildungen nach einer Rötelnepidemie. Man konnte bei Kindern, deren Mütter in den ersten 3 Schwangerschaftsmonaten einen Rubeoleninfekt durchmachten, immer wieder die gleichen Mißbildungen beobachten, und zwar die pathognomonische Trias: Mikrocephalie, Katarakt, Taubheit und dazu oftmals Hemmungsmißbildungen des Herzens, neurologische Ausfälle (Ataxie), sowie Mongolismus. Nach Bammatter nannte man diese Erscheinung "Embryopathia rubeolosa". Von anderen Autoren wurde sie auch als "Gregg - Syndrom" bezeichnet.

Ten Berge, Groningen, sah bei mütterlichem Rubeoleninfekt in der Schwangerschaft, daß bei normalen Geburten 4 Mißbildungen auftraten.

Franceschetti stellte die in der Literatur mitgeteilten Fälle zusammen und fand bei 419 Embryopathia-rubeolosa-Fällen 225mal Katarakt, 136mal angeborene Herzfehler, 123mal Gehörstörungen und 55mal Gehirnentwicklungsstörungen.

Gregg sah weiterhin, daß es, traf der Infekt die Mutter in den ersten Schwangerschaftstagen, zum Fruchtod kam. Bei einer mütterlichen Rubeolenerkrankung bis zum Ende des 3. Schwangerschaftsmonats führte die Infektion zu den genannten Organschäden, während eine spätere mütterliche Erkrankung selten teratogen wirkte oder den Embryo nach Art einer postnatalen kindlichen Infektion erkranken ließ. Wir erkennen auch hier eine ausgesprochene "Phasenspezifität" (Töndury). Es besteht außerdem eine sogenannte "Organaffinität", d. h. es werden fast ausschließlich die genannten Organe während ihrer Entwicklung in der Phase aktivster Zellproliferation von der Noxe getroffen.

Seit der australischen Rubeolenepidemie sind inzwischen bei zahlreichen anderen Viruserkrankungen ähnliche Beobachtungen gemacht worden. Man sah nach Poliomyelitis, Hepatitis epidemica, Varicellen, Masern, Mumps und Grippe Zusammenhänge zwischen mütterlicher Erkrankung und Hemmungsmißbildungen der Frucht (zit.nach Kühnelt). Aber auch andere mütterliche Infektionskrankheiten der verschiedensten Gruppen, wie Toxoplasmose, Listeriose, Tuberkulose, Lues, Malaria u.a. haben einen Einfluß auf die sich entwickelnde Frucht. Soweit bis heute bekannt ist, führt allerdings nur die Toxoplasmose zu mißbildeten Kindern bei mütterlicher Erkrankung in der Schwangerschaft. Bei den anderen genannten Infektionskrankheiten erkrankt der Föt intrauterin, wie Kinder sonst postnatal an diesen Krankheiten erkranken.

Noch sind alle diese Erkenntnisse im Fluß begriffen und lassen keine endgültigen Deutungen und Schlüsse zu. Es ist aber auch heute schon als feststehend anzunehmen, daß bei den durch intrauterine Infektion entstandenen toxischen Fruchtschädigungen - wie bei den oben besprochenen Noxen - der Zeitpunkt entscheidend ist zu dem die Frucht mit der Noxe in Berührung kommt, weniger die Art des Erregers. Bourquin hat auf Grund dieser Erfahrungen einen "Horaire embryopathique" aufgestellt, der die teratogenen Determinationszeiten der einzelnen Organe aufzeigt.

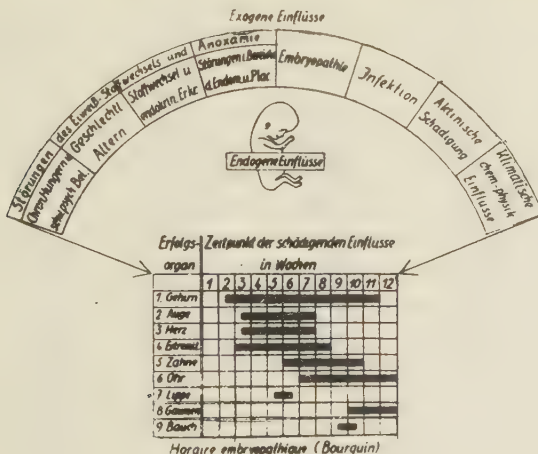


Abb. 1

Den Beobachtungen bei Virusinfektion stehen gegenüber die mit dem von Nicolle und Manceaux 1908 entdeckten Protozoon Toxoplasma Gondii. Wir haben hier eine echte Infektion vor uns, die in der pränatalen Entwicklungsperiode erfolgt und sich hauptsächlich im Bereich des ZNS und dessen Anhangsgebilden abspielt. Die Folge davon sind häufig Hydro-, Mikro- und Anencephalus, jedoch können auch alle anderen Organe betroffen sein. Häufig war auch das symptomlose Überstehen der Erkrankung zu beobachten. Über den eigentlichen Übertragungsmodus des Erregers zwischen Mutter und Frucht herrscht noch Unklarheit. Als wahrscheinlich anzunehmen ist eine diaplazentare Überwanderung der Parasiten, die Westphal als eine Infektion des Feten durch Ausschwemmung von Toxoplasmosen-Protozoen aus befallenen chorialen Zellen erklärt.

#### 9. Rh-Faktor

Von Bedeutung für die Teratogenese sind sicherlich auch das Rhesus-system und andere sensibilisierende Antigene. Schon vor der Entdeckung des Rh-Faktors hatte man gelegentlich bei Neugeborenen Mißbildungen beobachtet, die vergesellschaftete waren mit Hydrops universalis, Ikterus gravis neonatorum und Anaemia neonatorum. In der Literatur finden sich mit zunehmender Häufigkeit Hinweise über das vermehrte Vorkommen mißbildeter Früchte bei Erythroblastosen (Wiener, Maas, Mosler, Holländer, Dahr, Brenner, Franken, Thomas und Schweigert u.a.). Meist handelt es sich dabei um Mißbildungen des Gehirns, der Kopfsinnesorgane, des Herzens, der großen Gefäße und der Extremitäten.

Über die näheren ursächlichen Zusammenhänge bei der Entstehung von Mißbildungen aus Anlaß serologischer Unverträglichkeiten zwischen Mutter und Kind wird auch heute viel diskutiert. Sicher aber ist eine endogene Ursache im Sinne einer Erbbedingtheit der fetalen Blutkrankheiten, wie sie von v. Gierke und Rupp anfangs angenommen wurde, abzulehnen. Vielmehr handelt es sich dabei um die Auswirkungen von Antigen - Antikörper - Reaktionen an Blut und Gewebszellen, wobei Histamin und toxische Blutzerfallsstoffe frei werden. Nach Eppinger kommt es dabei noch zu einer "Albuminurie des Gewebe" mit einer nachfolgenden Gewebshypoxämie. Welchem Faktor die ausschlaggebende Rolle zuzuschreiben ist, bleibt noch dahingestellt. Einige Autoren sehen in der Haemolyse das entscheidende Moment. Nach Eppinger reicht allein die

Albuminurie ins Gewebe zur Parenchymschädigung aus. Einen wesentlichen Anteil an der Funktionsbeeinträchtigung der Organzellen soll auch die Hypoxaemie nach Kapillar-Permeabilitätsstörungen haben. Wolff, Fanconi und Huth sind der Meinung, daß die zellgebundene Antigen - Antikörper - Reaktion an den Parenchymzellen ausschlaggebend für das pathogene Geschehen ist. Platzer dagegen hält die Permeabilitätsstörung für "den Beginn und die Grundlage aller Organschädigungen bei Ikterus gravis neonatorum".

C. Über die Mißbildungshäufigkeit an der Universitäts-Frauenklinik Erlangen in den Jahren 1925 - 1954

Nach diesem Überblick über die einzelnen Theorien der Entstehungsmöglichkeiten von Mißbildungen geben wir zunächst an Hand einer Tabelle eine Übersicht über den Stand der Mißbildungshäufigkeit an anderen deutschen Kliniken.

Tabelle I:

M i ß b i l d u n g s p r o z e n t s ä t z e :

| Jahr | Berlin<br>(Kühnelt) | München<br>(Klebanow) | Leipzig<br>(Aresin u.<br>Sommer) | Greifswald<br>(Worm) | Chemnitz<br>(Nowak) | Bamberg<br>(Pereyma) |
|------|---------------------|-----------------------|----------------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|
| 1930 | -                   | 1,31                  | -                                | 1,23                 | -                   | -                    |
| 1931 | -                   | 1,17                  | -                                | 0,83                 | 0,83                | -                    |
| 1932 | -                   | 1,37                  | -                                | 0                    | 1,78                | -                    |
| 1933 | -                   | 0,99                  | -                                | 0,98                 | 0,84                | -                    |
| 1934 | 1,1                 | 0,98                  | -                                | 1,30                 | 0,30                | -                    |
| 1935 | 0,3                 | 0,81                  | -                                | 0,83                 | 0,37                | -                    |
| 1936 | 1,0                 | 0,60                  | 0,77                             | 0,94                 | -                   | -                    |
| 1937 | 0,7                 | 0,93                  | 0,44                             | 1,62                 | 0,24                | -                    |
| 1938 | 0,8                 | 0,41                  | 0,85                             | 1,72                 | 0,28                | -                    |
| 1939 | 0,7                 | 0,70                  | 0,76                             | 0,71                 | -                   | -                    |
| 1940 | 0,9                 | 0,74                  | 1,17                             | 0,91                 | -                   | 0,85                 |
| 1941 | 1,5                 | 1,52                  | 0,92                             | 1,34                 | -                   | 1,47                 |
| 1942 | 0,9                 | 2,10                  | 0,92                             | 0,67                 | -                   | 1,25                 |
| 1943 | 1,0                 | 1,54                  | 1,27                             | 0,73                 | -                   | 1,15                 |
| 1944 | 1,1                 | 1,23                  | 0,96                             | 0,82                 | -                   | 1,37                 |
| 1945 | 0,6                 | 1,52                  | 1,24                             | 0,68                 | 1,07                | 1,07                 |
| 1946 | 1,6                 | 1,40                  | 1,15                             | 1,02                 | 2,22                | 1,22                 |
| 1947 | 1,1                 | 1,36                  | 0,89                             | 1,18                 | 2,48                | 1,96                 |
| 1948 | 2,4                 | -                     | 0,33                             | 1,36                 | 2,75                | 1,62                 |
| 1949 | 1,6                 | -                     | -                                | 1,35                 | 3,44                | -                    |
| 1950 | 2,0                 | -                     | -                                | -                    | -                   | -                    |
| 1951 | 1,9                 | -                     | -                                | -                    | -                   | -                    |
| 1952 | 2,0                 | -                     | -                                | -                    | -                   | -                    |
| 1953 | 2,0                 | -                     | -                                | -                    | -                   | -                    |
| 1954 | 1,6                 | -                     | -                                | -                    | -                   | -                    |

Wir sind uns im klaren darüber, daß es bei einer solchen Zusammenstellung vielerlei Fehlerquellen gibt. Oftmals sind die Angaben in den einzelnen Krankenblättern lückenhaft, die Anamnesen sind teilweise von Hebammen oder Schwestern nur sehr kurz aufgenommen, ohne Wesentliches berücksichtigt zu haben. Weiterhin muß bemerkt werden, daß der Geburtshelfer während des kurzen Klinikaufenthaltes nach der Geburt nur schwere ins Auge fallende Mißbildungen zu sehen bekommt. Viele Anomalien zeigen sich aber erst in der späteren postnatalen Entwicklung. Als Beispiele hierfür seien die Hüftgelenksluxation, leichtere connatale Herzfehler oder auch geistige Schäden angeführt.

Im folgenden beschreiben wir die Mißbildungen, die an der Universitäts-Frauenklinik E r l a n g e n in den letzten 30 Jahren (1925 - 1954) zur Beobachtung kamen. In diesem Zeitraum wurden 18 201 Kinder geboren, davon 253 (= 1,39 %) mit Mißbildungen.

Die durchschnittliche Mißbildungsquote liegt nach K l e b a n o w und H e g n a u e r bei 1 - 2 %, M a r t i u s gibt sogar 2 % an.

Eine Aufgliederung der Ergebnisse an der Universitäts-Frauenklinik Erlangen für die einzelnen Jahre sehen wir in folgender Tabelle und Kurve:

Kurve I:

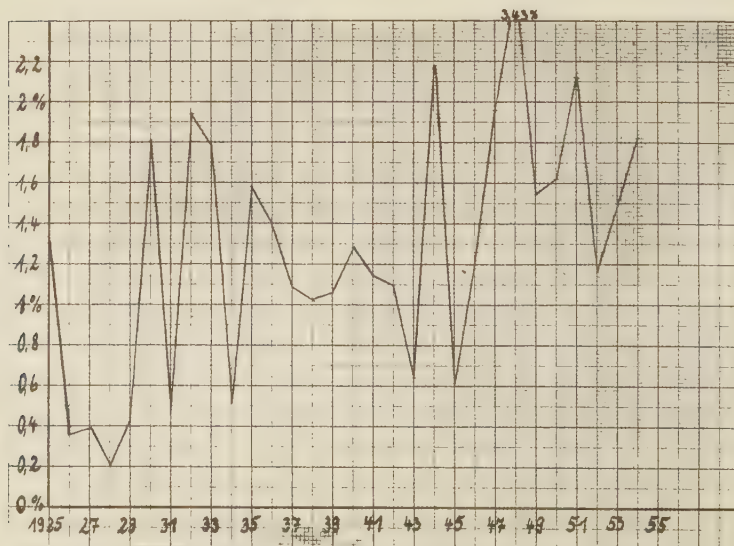


Tabelle II:

Häufigkeit der Mißbildungen an der Universitäts-Frauenklinik Erlangen

| Jahr      | Gesamt-<br>geburtenszahl | Miß-<br>geburten | %    |
|-----------|--------------------------|------------------|------|
| 1925      | 534                      | 7                | 1,31 |
| 1926      | 552                      | 2                | 0,36 |
| 1927      | 508                      | 2                | 0,39 |
| 1928      | 466                      | 1                | 0,21 |
| 1929      | 476                      | 2                | 0,41 |
| 1930      | 454                      | 8                | 1,80 |
| 1931      | 416                      | 2                | 0,48 |
| 1932      | 359                      | 7                | 1,94 |
| 1933      | 334                      | 6                | 1,79 |
| 1934      | 391                      | 2                | 0,51 |
| 1935      | 441                      | 7                | 1,58 |
| 1936      | 428                      | 6                | 1,40 |
| 1937      | 457                      | 5                | 1,09 |
| 1938      | 482                      | 5                | 1,03 |
| 1939      | 565                      | 6                | 1,06 |
| 1940      | 546                      | 7                | 1,28 |
| 1941      | 605                      | 7                | 1,15 |
| 1942      | 453                      | 5                | 1,10 |
| 1943      | 618                      | 4                | 0,64 |
| 1944      | 691                      | 15               | 2,17 |
| 1945      | 655                      | 4                | 0,61 |
| 1946      | 750                      | 9                | 1,20 |
| 1947      | 967                      | 19               | 1,96 |
| 1948      | 902                      | 31               | 3,43 |
| 1949      | 771                      | 12               | 1,55 |
| 1950      | 800                      | 13               | 1,62 |
| 1951      | 800                      | 17               | 2,12 |
| 1952      | 937                      | 11               | 1,17 |
| 1953      | 800                      | 12               | 1,50 |
| 1954      | 1043                     | 19               | 1,82 |
| 1925-1954 | 18201                    | 253              | 1,39 |

Aus dieser Tabelle ersehen wir starke Schwankungen der Mißbildungshäufigkeit in den einzelnen Jahren.

Trotz allem aber ist ein deutlicher Anstieg seit Kriegsende zu verzeichnen. Ein bedeutender Gipfel mit 3,43 % ist 1948 zu erkennen. Die gleichen Beobachtungen wurden in Berlin, Bamberg, Greifswald und Chemnitz gemacht, im Gegensatz zu Leipzig und München, wie die obigen Tabellen zeigen (Tabellen I und II).

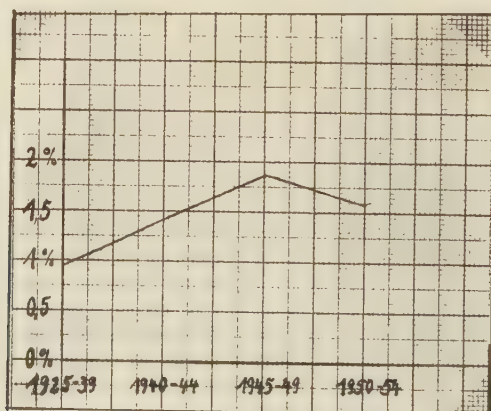
Eine Aufteilung der von uns beobachteten Mißbildungen in bestimmte Zeitabschnitte, nämlich in Vorkriegs-, Kriegs- und frühe und späte Nachkriegszeit, brachte ebenfalls interessante Ergebnisse.

Tabelle III:

Mißbildungshäufigkeit an der Universitäts-Frauenklinik Erlangen in der Vorkriegs-, Kriegs-, frühen und späten Nachkriegszeit

| Zeit-<br>raum | Gesamt-<br>geburtenzahl | Miß-<br>bildungen | %    |
|---------------|-------------------------|-------------------|------|
| 1925-1939     | 6863                    | 68                | 0,99 |
| 1940-1944     | 2913                    | 43                | 1,47 |
| 1945-1949     | 4045                    | 75                | 1,85 |
| 1950-1954     | 3337                    | 53                | 1,58 |

Kurve II:



Wir sehen daraus, daß die Vorkriegszeit eine Mißbildungshäufigkeit von nahezu einem Prozent aufweist, die in der Kriegszeit weit überschritten wird, ihren Höhepunkt in der frühen Nachkriegszeit findet, um in den letzten Jahren wieder abzufallen. Dennoch liegt die letzte

Zahl noch immer weit über dem Durchschnittswert der Kriegsjahre. Wir können aus diesem Ergebnis folgern, daß die Not- und Hungerjahre der Kriegs- und Nachkriegszeit mit all ihren physischen und psychischen Belastungen wohl zu einer generativen Ovarialinsuffizienz der Frauen führte, die noch in Spätwirkungen zum Ausdruck kommt (1950-1954).

Weiterhin teilten wir die Mütter mißgeborener Kinder in 4 Altersgruppen auf. Wir hielten uns dabei an die von Klebanow vorgeschlagene Gruppierung der mütterlichen Altersstufen. Daraus ergibt sich folgende Tabelle:

Tabelle IV:

| I.<br>bis zum<br>21. Lebensjahr                 | II.<br>22.-35. Lebens-<br>jahr                     | III.<br>36.-40. Lebens-<br>jahr                                                       | IV.<br>über 40 Jahre |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| hormoneller<br>Zyklus noch nicht<br>eingespielt | Höhepunkt des<br>fortpflanzungs-<br>fähigen Alters | Schon vor den klinischen Erschei-<br>nungen Rückbildungsvorgänge im<br>Ovar bemerkbar |                      |
| 43                                              | 181                                                | 21                                                                                    | 8                    |
| 16,99 %                                         | 71,54 %                                            | 8,30 %                                                                                | 3,16 %               |
|                                                 | der Gesamtgeburtenszahl                            |                                                                                       |                      |
| 0,23 %                                          | 0,99 %                                             | 0,11 %                                                                                | 0,04 %               |
|                                                 | der Mißbildungsanzahl                              |                                                                                       |                      |

Wir können dabei feststellen, daß in der zweiten Altersgruppe in unserem Material die Mißbildungshäufigkeit am höchsten ist. Dies steht im Widerspruch zu der allgemeinen Ansicht, daß die Mißbildungshäufigkeit mit dem Alter der Mütter zunimmt, wie dies auch bei den Untersuchungen anderer deutscher Autoren (Kühnelt, Berlin - Klebanow, München - Aresin und Sommer, Leipzig) zum Ausdruck kommt. Nowak, Chemnitz, dagegen stellte fest, daß die Altersgruppe II am meisten Mißbildungen aufwies (Tabelle V).

Tabelle V:

Prozentuale Mißbildungshäufigkeit in den einzelnen Altersgruppen:

| Klinik:               | Altersgruppen:                                         |      |      |      |
|-----------------------|--------------------------------------------------------|------|------|------|
|                       | I                                                      | II   | III  | IV   |
| Berlin                | 0,70                                                   | 1,30 | 1,27 | 2,72 |
| München               | 0,93                                                   | 0,91 | 1,63 | 2,43 |
| Greifswald            | 1,05                                                   | 0,85 | 1,31 | 1,83 |
| Chemnitz<br>(1945-49) | 0,65                                                   | 1,72 | 0,09 | 0,13 |
| Leipzig               | 33 % der Mißbildungsmütter waren älter als<br>30 Jahre |      |      |      |

Die Erstgebärenden sind mit 55,73 % (141 : 253) etwas häufiger an den Mißbildungen beteiligt als die Mehrgebärenden (125 : 253). Dies entspricht der allgemeinen Feststellung.

Die Geschlechtsverteilung der Gesamtmißbildungen beträgt 1 : 1, d.h. 49,40 % (125 : 253) Mädchen und 49,40 % (125 : 253) Knaben, 1,18 % (3 : 253) entfallen auf Zwitterbildungen und nicht feststellbares Geschlecht.

Tabelle VI:

Einteilung der Mißbildungen:

1. Extremitätenmißbildungen,
2. Neuro-ektodermale Mißbildungen, zu denen wir alle Veränderungen des ZNS sowie dessen Spaltbildungen zählten,
3. Mongolen,
4. Spaltbildungen des Gesichts und Rachenraumes,
5. Alle übrigen Anomalien, wie größere Hämangiome, Mißbildungen innerer Organe und andere Einzelfälle.

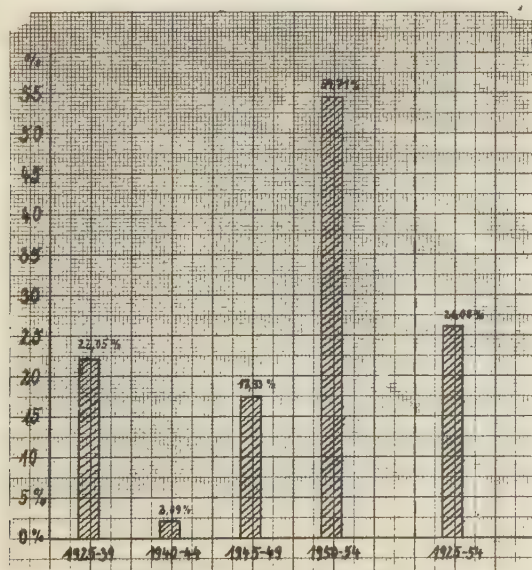
Tabelle VII:

Mißbildungsarten an der Universitäts-Frauenklinik Erlangen in den Jahren 1925 - 1954.

| Zeitraum: | Extremitäten   | Mißbildungsarten  |                         |             | Übrige        |
|-----------|----------------|-------------------|-------------------------|-------------|---------------|
|           |                | Neuro-ektodermale | Gesichts-Rachen-Spalten | Mongolen    |               |
| 1925-1939 | 27<br>39,70 %  | 15<br>22,05 %     | 8<br>11,76 %            | 2<br>2,94 % | 21<br>30,88 % |
| 1940-1944 | 23<br>53,48 %  | 9<br>2,09 %       | 1<br>2,32 %             | 1<br>2,32 % | 11<br>25,58 % |
| 1945-1949 | 41<br>54,66 %  | 13<br>17,33 %     | 5<br>6,66 %             | 1<br>1,33 % | 28<br>37,33 % |
| 1950-1954 | 29<br>54,71 %  | 29<br>54,71 %     | 6<br>11,32 %            | 1<br>1,88 % | 16<br>30,18 % |
| 1925-1954 | 120<br>47,43 % | 66<br>26,08 %     | 20<br>7,90 %            | 5<br>1,97 % | 76<br>30,03 % |

Kurve III:

Neuro-ektodermale Mißbildungen an der Universitäts-Frauenklinik Erlangen in den Jahren 1925 - 1954



Die Diskrepanz zwischen der Gesamtsumme der Mißbildungen von 287 gegenüber den 253 Geburtsfällen erklärt sich daraus, daß kombinierte Mißbildungen einzeln gezählt wurden.

Tabelle VII zeigt als auffälligstes Ergebnis einen deutlichen Anstieg der neuro-ektodermalen Mißbildungen innerhalb des Zeitraumes 1950-1954. Die späteren Nachkriegsjahre brachten einen Anstieg der Häufigkeit in dieser Gruppe (2) auf über das Doppelte der Vorkriegszeit. Weiterhin ist ein Anstieg der Extremitätenmißbildungen in den letzten Jahren zu verzeichnen, während die Spaltbildungen des Gesichts und des Rachenraumes sowie der Mongolismus einen geringen Abfall gegenüber der Vorkriegszeit aufweisen. Das gleiche ist bei der Sammelgruppe der übrigen Mißbildungen zu erkennen. Der Mißgeburtenanstieg im Laufe der letzten Jahre bezieht sich also in der Hauptsache auf das häufigere Vorkommen von Extremitätenmißbildungen und vor allem auf Anomalien des Neuro-ektoderms. Diese Ergebnisse gehen konform mit denen von Nowak, Klebanow, Aresin und Sommer und Worm, soweit sie die Gruppe der neuro-ektodermalen Mißbildungen betreffen. Die anderen Mißbildungsgruppen können nicht verglichen werden, da die genannten Autoren ihre Gruppen teilweise nach anderen Gesichtspunkten ordneten.

#### D. Sechs Einzelfälle kindlicher Mißbildungen

Im folgenden sollen nun einzelne besonders demonstrative Fälle von Mißbildungen aus unserer Klinik angeführt werden:

I. Fall: Journal-Nr. 537/1950: Frau N.N., 29 Jahre alt,  
verheiratet

IV para.

Familienanamnese: angeblich o.B.

Eigene Anamnese: als Kind Masern, 1938 Tonsillektomie.

Menarche mit 14 Jahren, regelmäßige Periode, alle 28 Tage, 3-4 Tage lang, stark, nicht schmerzhaft.

1945 komplikationslose Spontangeburt eines gesunden Knaben,  
Wochenbett ohne Besonderheiten.

1947 Geburt eines gesunden Mädchens aus Steißlage,  
Wochenbett ohne Besonderheiten.

1948 komplikationslose Spontangeburt eines gesunden Mädchens,  
Wochenbett ohne Besonderheiten.

Letzte Regel am 25.11.49. Errechneter Geburtstermin am 1.9.1950.

Schwangerschaftsverlauf: Während der Schwangerschaft bestand eine

Kieferhöhlenseiter rechts. Im Zusammenhang mit dieser wurde bei der Frau ein herabgesetztes Gerinnungsvermögen des Blutes (verlängerte Blutungszeit) festgestellt und mit hohen Vitamin-C-Gaben behoben.

Befund: Außer einer hochgradigen beiderseitigen Varikosis der Beine, links mehr als rechts, keine Besonderheiten.

Am 22.8.50 traten vorübergehend Wehen auf.

Am 6.9.50 0<sup>00</sup> Beginn kräftiger Wehen, Blasensprung am 6.9.50 2<sup>40</sup>.

Die Geburt des Kindes erfolgte am 6.9.50 um 3<sup>03</sup> aus I.HHL, unter Anwendung einer medianen Episiotomie, bei hohem narbigen Damm. Die Plazenta folgte um 3<sup>13</sup> vollständig, danach Naht der Episiotomiewunde.

Bei dem Kind handelte es sich um einen reifen lebensfrischen Knaben, von 47 cm Länge und 3110 g Gewicht. Bei der Untersuchung des Kindes fand sich im Lumbalbereich eine Spina bifida aperta, mit seitlich deutlich sichtbaren Wirbelkörpern. Die Fontanellen sind etwas gespannt. Das rechte Bein ist luxiert, mit stark einwärts gestelltem Fuß. Urin und Mekonium werden dauernd entleert.



In den folgenden Wochen deutliche Zunahme des Kopfumfanges. Am 3.11.50 stellte der Augenarzt am Augenhintergrund eine gering gestaute Papille fest, die Makula war ohne Besonderheiten.

Die KBR auf Toxoplasmose hatte ein Ergebnis bei der Frau von 1 : 50, beim Kind von 1 : 50, beim Kind von 1 : 400, also positiv.

Auf Grund der eindeutig positiven KBR nach Westphal auf Toxoplasmose ist die Genese der Mißbildung ein Toxoplasmose-Infekt der Frau mit nachfolgender Infektion der Frucht, der zu einem mißgebildeten Kind führte. Die während der Schwangerschaft bei der Frau aufgetretene Kieferhöhlenentzündung und die bestehende verlängerte Blutungszeit sind wohl Ausdruck des Toxoplasmose-Infektes.

Den Infekt hat sich die Frau mit höchster Wahrscheinlichkeit nach der letzten Entbindung 1948 zugezogen, da die 3 ersten Geburten komplikationslos vonstatten gingen und gesunde Kinder geboren wurden.

II. Fall: Journalnummer 178/1951: Frau Käthe D., 30 Jahre alt, verheiratet I para

Familien-Anamnese: angeblich o.B.

Eigene Anamnese: Als Kind Masern und Scharlach, sonst niemals ernstlich krank gewesen.

Menarche mit 15 Jahren, Periode regelmäßig, alle 28 Tage, 5 - 6 Tage lang, mittelstark, nicht schmerzhaft.

Letzte Regel am 15.5.50

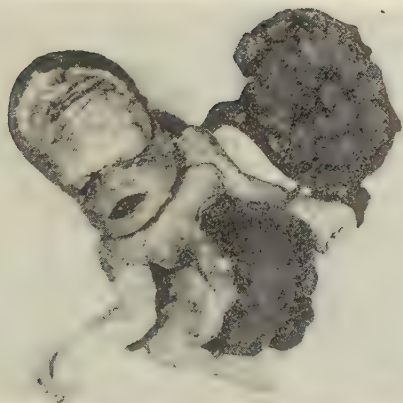
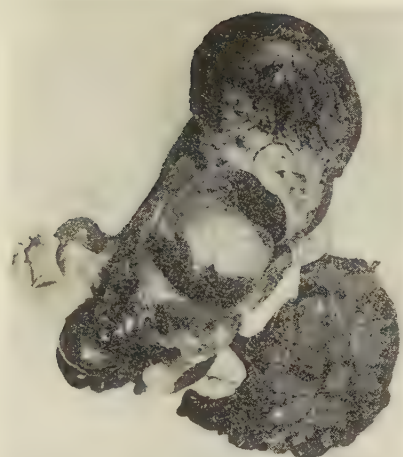
Errechneter Geburtstermin am 22.2.51

Schwangerschaftsverlauf: anfänglich bestand ein leichtes Erbrechen und in letzter Zeit geringer Fluor. Am 9.2.51 bemerkte die Patientin bei der Miktion einen geringen Blutabgang.

Befund: Der Blutdruck beträgt 125/80 mm Hg. Über beiden Lungen vereinzelt bronchitische Geräusche, sonst keine Besonderheiten.

Am 6.3.51 um 17<sup>00</sup> Beginn der Wehentätigkeit, um 21<sup>01</sup> springt die Blase und um 22<sup>07</sup> erfolgt die Geburt aus Beckenendlage mit Entwicklung der Frucht nach Veit-Smellie. Die Plazenta folgt um 22<sup>09</sup> vollständig und komplikationslos.

Bei der Frucht handelt es sich um ein völlig mißbildetes Kind von nicht feststellbarem Geschlecht. Bei der Untersuchung der Mißbildung ergibt sich ein totaler Bauchbruch. Zwischen den unteren Extremitäten ist ein fingerbreiter Strang zu sehen, an dessen Innenfläche eine



anusähnliche Öffnung in den Darm und die Blase führt. Die Nabelschnur inseriert in den Eihäuten und ist nur als dünnes strangartiges Gebilde angelegt. Die unteren Extremitäten sind dreifach angelegt, hochgradig deformiert und mazeriert.

Eine KBR nach Westphal auf Toxoplasmose hatte ein eindeutig positives Ergebnis.

Anamnestisch sehen wir keine Besonderheiten. Das Alter der Frau (30 Jahre), ist in diesem Falle wohl nicht als Mißbildungsursache anzunehmen, die Frau befindet sich noch immer auf dem Höhepunkt des fortpflanzungsfähigen Alters (22.-35. Lebensjahr).

Als einzige Angabe, die als Ursache für die Entstehung einer Mißbildung in Betracht kommt, finden wir die positive Toxoplasmose-Reaktion und müssen wohl auch hier diese als Mißbildungsätiologie ansehen.

### III. Fall:

Journalnummer 435/1954: Frau Marianne N. 19 Jahre alt, verheiratet, Hausgehilfin I para.

Familienanamnese: angeblich o.B.

Eigene Anamnese: Als Kind Mumps und Masern. Es besteht eine congenitale Hüftgelenksluxation.

Menarche mit 16 Jahren, Periode regelmäßig, alle 28 Tage, 5 Tage lang, mittelstark, anfänglich schmerzhaft.

Letzte Regel am 18.10.53 Errechneter Geburtstermin am 25.7.54  
Schwangerschaftsverlauf: Zu Beginn der Schwangerschaft und in den letzten Wochen je eine Tonsillitis. Außerdem litt die Frau ständig unter Hüftschmerzen links (Luxation). Die Füße waren einmal in der Schwangerschaft angeschwollen.

Befund: Der Blutdruck beträgt 110/65 mm Hg, sonst ohne Besonderheiten. Am 19.5. um 17<sup>30</sup> sprang die Blase, Wehen setzten am 26.5.54 um 5<sup>30</sup> ein. Die Geburt des Kindes erfolgt am 26.5.54 um 10<sup>24</sup> aus erster unvollkommener Fußlage. Die Nabelschnur war vorgefallen. Bei drohender kindlicher Asphyxie erfolgte die Extraduktion am Steiß, mit Lösung der Arme nach Arthur Müller, der Kopf wurde nach Veit-Smellie entwickelt. Die Plazenta folgte um 10<sup>43</sup> komplikationslos, sie war vollständig.

Bei dem Kind handelte es sich um einen unreifen lebensschwachen Knaben von 40 cm Länge und 1420 g Gewicht. Die Untersuchung des Kindes ergab, daß beide Hände fehlten, das rechte Bein endete unterhalb des Knies. Am linken Fuß waren nur die große Zehe und eine verkümmerte 5. Zehe angelegt. Das Kind starb am 26.5.54 um 17<sup>00</sup>.



Für die Extremitäten-Mißbildung des Kindes muß wohl als Ursache eine genbedingte, erbliche Komponente angenommen werden, da die Mutter an einer angeborenen Hüftgelenks-Luxation leidet. Leider fehlen weitere familienanamnestische Angaben. Die beiden Tonsillitis-Erkrankungen in der Schwangerschaft sind wohl kaum teratogen wirksam gewesen, die 2. lag zu spät und die 1. kommt allein wohl kaum als toxisch wirksame Noxe in Frage.

IV. Fall: Journal-Nr.: 386/1951. Frau Käthe K., 23 Jahre alt, verheiratet, I para.

Familienanamnese: angeblich o.B.

Eigene Anamnese: Als Kind Milchschorf, Masern und Rachitis, später häufig Ekzeme und zeitweise Schwellungen der Hals- und Leistendrüsen. Menarche mit 14 Jahren, Periode regelmäßig, alle 28 Tage, 6 - 7 Tage

lang, mittelstark, nicht schmerzhaft.

Januar 1947 Abortus mens III - IV.

Dezember 1948 Abortus mens III - IV, mit nachfolgender Abrasio.

Seit 1 1/2 Jahren in Behandlung wegen Fluor.

Letzte Regel am 18.10.50.

Errechneter Geburtstermin am 25.7.51.

Schwangerschaftsverlauf: Anfänglich bestand eine Hyperemesis gravidarum, die in letzter Zeit nachgelassen hat. Seit Monaten starker Fluor und Sodbrennen, in letzter Zeit leichte Knöcheloedeme, Stuhlgang in den letzten Tagen obstriert.

Am 25.1.51 wurde die Frau wegen einer Blutung bei Abortus imminens in die Klinik eingewiesen. Unter einer Behandlung mit insgesamt 540 mg Proluton und tgl. 2 Belladonna-Supp. wurde die Schwangerschaft(mens IV) erhalten.

Zur gleichen Zeit bestand noch eine mäßig starke Bronchitis.

Befund: Beiderseits geringe Knöcheloedeme, Interdigital-Ekzem beider Hände.

Toxoplasmosetest (KBR nach Westphal und Sabin-Feldmann - Test) bei Mutter und Kind negativ.

WaR negativ. - Mutter: Rh+.

Am 10.6.51 9<sup>00</sup> sprang die Blase außerhalb der Klinik, danach sofortige Klinikeinweisung. Wehenbeginn um 15<sup>00</sup> des gleichen Tages. Die Geburt des Kindes erfolgte am 10.6.51 um 17<sup>55</sup> aus I. mento-anteriorer Gesichtslage.

Eine Nachtastung erfolgte wegen fraglicher Plazentarteil-Retention, mit Beendigung um 19<sup>00</sup>.

Bei dem Kind handelte es sich um einen weiblichen Anencephalus, unreif, mit Herzschlag, von 40 cm Länge und 1400 g Gewicht, der gleich nach der Geburt starb.

Die Sektion des Kindes ergab eine Akranie und Anencephalie, ohne nachweisbare Gehirnantteile. Eine fünfmarkstückgroße Spaltbildung am Übergang vom Hinterhaupt zur Halswirbelsäule, sonst keine Organmißbildungen, keinen Anhalt für Lues oder Toxoplasmose.

Die mütterliche Anamnese bietet eine Reihe von Auffälligkeiten. Die Frau ist eine Allergikerin, wie der kindliche Milchschorf und das jetzt noch bestehende Interdigital-Ekzem beweisen. Weiterhin leidet die Frau öfter an Schwellungen der Hals- und Leistendrüsen, deren Ursache uns nicht bekannt ist. Höchstwahrscheinlich aber sind sie wohl Ausdruck eines Allgemeininfektes, die Spezifität ist nicht bewiesen. Dabei können wohl Toxine frei werden, die auf dem Blut- oder Lymphwege zur Wirkung kommen. Inwieweit diese Toxine während der Schwangerschaften 1947 und 1948 wirksam waren und zum Abortus führten, läßt sich nicht feststellen.

Da nach dem letzten Abortus 1948 eine Abrasio vorgenommen wurde, ist die Genese der Mißbildung bei der letzten Gravidität wohl in einer mangelhaften Einidation zu suchen, die in dem Abortus imminens im IV. Graviditätsmonat ihren Ausdruck findet und im ganzen als Nähr- und Sauerstoffmangel für den Embryo zu deuten ist. Die Keimzelle war möglicherweise infolge toxischer Einflüsse ebenfalls schon minderwertig.

Die zu Beginn der Schwangerschaft bestehende Hyperemesis, dazu das gegen Ende auftretende Sodbrennen und die Knöcheloedeme sind wohl als Gestose im Sinne von S e i t z zu erklären, bedingt durch den abnormen Stoffwechsel der mißbildeten Frucht.

V. Fall: Journal-Nr.: 610/1953: Frau Betty M., 27 Jahre alt, verheiratet. II para

Familienanamnese: Die Mutter der Frau leidet an einem Unterleibs-Carcinom, sonst keine Besonderheiten.

Eigene Anamnese: Als Kind Rachitis und Windpocken.

1945 Ulcus-Kur (wahrscheinlich wegen Ulcus ventriculi).

Menarche mit 14 Jahren, Periode unregelmäßig, alle 3 - 5 Wochen, 4 - 6 Tage lang, stark, schmerzhaft.

1947 Spontangeburt eines gesunden Mädchens, komplikationsloser Wochenbettverlauf.

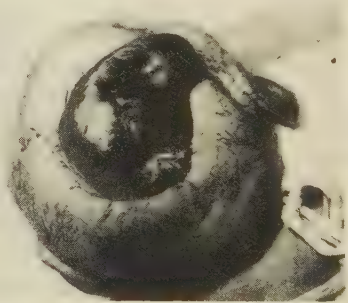
Letzte Regel am 22.10.52.

Errechneter Geburtstermin am 29.7.53.

Schwangerschaftsverlauf: In den letzten Monaten Fluor, Knöcheloedeme, starke Varicosis der Beine und vereinzelt Erbrechen.

Am 18.6.53 Sturz vom Fahrrad, ohne daß ein gröberer Körperschaden festgestellt wurde.

Befund: Herz und Lunge perkutorisch und auskultatorisch ohne Besonderheiten. Blutdruck 160/100 mm Hg. Gebiß sanierungsbedürftig, geringe Varizen am rechten Unterschenkel. Wehenbeginn am 3.9.53 um 3<sup>00</sup>, die Blase springt um 7<sup>45</sup>. Am 3.9.53 um 9<sup>55</sup> erfolgt die Geburt eines Mädchens aus II. Hhl, wegen Absinkens der kindlichen Herztöne wird es durch Beckenausgangszange entwickelt. Die vollständige Plazenta folgt nach Modus S c h u l t z e um 10<sup>02</sup> komplikationslos. Bei dem Kind handelt es sich um ein reifes lebendes Mädchen von 50 cm Länge und 3200 g Gewicht, mit einer Haemato-Meningocele bei Hemmungs-Mißbildung des Großhirns. Das Kind stirbt am 5.9.53 um 13<sup>55</sup>.



Die Ursache der kindlichen Mißbildung ist in diesem Falle sehr unklar. Die anamnestisch angegebenen Schwangerschaftsbeschwerden sind wohl kaum verantwortlich zu machen, da beim Zeitpunkt ihres Auftretens die Entwicklung des Großhirns schon lange abgeschlossen ist, sie endet mit der 8. Schwangerschaftswoche. Ebenso ist der Fahrradunfall unmöglich damit in Zusammenhang zu bringen, da er ebenfalls für eine ursächliche Heranziehung zu spät erfolgte. Es bleibt die Frage nach einer Toxoplasmose offen.

Eine Untersuchung des Blutes erfolgte offenbar nicht, auch sonst fehlen Angaben, die eine Vermutung für die Mißbildungsursache aufkommen liessen.

VI. Fall: Journal-Nr.: 194/1954: Frau Luise M., 21 Jahre alt, verheiratet, I para.

Familienanamnese: angeblich o.B.

Eigene Anamnese: Als Kind Scharlach und Keuchhusten, später Mandelentzündung, Gelenkrheumatismus, danach Herzbeschwerden.

Menarche nicht erinnerlich, Periode unregelmäßig, alle 4 - 8 Wochen, 6 - 7 Tage lang, sehr stark und schmerzhaft.

Letzte Regel im Juni 1953, normal stark.

Errechneter Geburtstermin: März/April 1954.

Schwangerschaftsverlauf: Bis zum Dezember 1953 (mens VI/VII) Hypertensio. Die Kindsbewegungen seien sehr lebhaft gewesen. In den letzten 6 Wochen habe der Leib sehr stark an Umfang zugenommen, seit etwa 4 Wochen Fluor, vor 8 Tagen Übelkeit und leichte Blutung.

Befund: Organisch keine Besonderheiten.

WaR negativ, Toxoplasmose-Reaktionen negativ.

Am 2.3.54 um 18<sup>00</sup> Blasensprung, um 19<sup>00</sup> Wehenbeginn. Die Geburt des Kindes erfolgt am 2.3.54 um 20<sup>15</sup> aus I. HHL. Während der Geburt stärkere Blutung, bei tiefem Plazentasitz und vorzeitiger Lösung derselben. Es erfolgt eine Nachtastung.

Bei dem Kind handelt es sich um ein unreifes totes Mädchen von 37 cm Länge und 1300 g Gewicht. Die nähere Betrachtung zeigt einen Acranius, eine ausgesprochene Froschbildung.



Die Ursache für die vorstehende Mißbildung ist wahrscheinlich in einer Gestose zu suchen. Nach den anamnestischen Angaben trat die Hypertensio außerordentlich heftig in Erscheinung und dauerte bis zum VI. Schwangerschaftsmonat an. Ob Wechselwirkungen zwischen mißbildeten Früchten und der Dauer einer Gestose möglich sind, ist bisher nicht geklärt worden.

Die früher von der Frau durchgemachten Erkrankungen Angina, Gelenkrheumatismus und Herzbeschwerden sind anscheinend ausgeheilt, jedenfalls war zur Zeit der Geburt des Kindes bei der Frau kein gröberer Organschaden feststellbar, rheumatische Beschwerden wurden nicht geklagt.

### Zusammenfassung:

In dieser Arbeit wird einleitend über kindliche Mißbildungen im allgemeinen und deren Genese berichtet. Diese können nicht nur erbbedingt sondern ebenfalls als Folge von Gameto -, Embryo - und Fetopathien auftreten.

Nach v. V e r s c h u e r gibt es 3 Etappen der Erbforschung welche mit der M e n d e l - Analyse beginnen und über die Verbindung von Genetik und Zytologie zur Verbindung von Genetik und Biochemie führen. Schon lange vor M e n d e l und seinen bedeutsamen Untersuchungsergebnissen wurden Entwicklungsstörungen auf unterschiedlichste exogene Faktoren zurückgeführt. Im vorigen Jahrhundert wurden Versuche mit Abortiveiern angestellt, die zu den verschiedensten Ergebnissen führten, jedoch immer Mißbildungen zur Folge hatten.

In den letzten Jahrzehnten hat man sich dieser Frage wieder eingehend gewidmet. Vielerlei Arten von Umwelteinflüssen wurde eine ursächliche Bedeutung für die Entstehung von Mißbildungen zugeschrieben.

Es werden die Sauerstoffmangeluntersuchungen von B ü c h n e r und seinen Mitarbeitern angeführt, welche zeigen, daß Tierembryonen, wenn man ihnen zu einem bestimmten Entwicklungszeitpunkt Sauerstoff entzieht, mit Defektbildungen des Neuralrohres antworten. Beim Menschen wirken verschiedenartige Ereignisse im Sinne eines Sauerstoffmangels, wie Herzerkrankungen, Blutungen während der Schwangerschaft und vorausgegangene Abrasionen. Eine mangelhafte Einnidation führt ebenfalls zu Nähr- und Sauerstoffmangel. Hierher gehört auch die von K i e w e vertretene Theorie der Fruchtschädigung durch Tumoren, Entzündungen und Endometriumschäden der Mutter.

Zu den gleichen Mißbildungen führt die Einwirkung chemischer Noxen auf Gameten und Embryonen, wie dies beispielsweise die Versuche von L a n d a u e r , G e s e n i u s und N a c h t s h e i m zeigen. Nach S e i t z wirken auch Gestosen im Sinne einer toxischen Schädigung auf das Kind. Daß mißbildete Früchte andererseits in einer Art Wechselwirkung toxische Erscheinungen bei der Mutter auslösen können, die in einer verlängerten und verstärkten Gestose zum Ausdruck kommt, nimmt S e i t z ebenfalls als wahrscheinlich an.

Wichtig sind auch die Fruchtschädigungen durch Disregulationsstörungen im Vitamin- und Hormonhaushalt der Mutter. Besonders ist hier der Diabetes mellitus der Mutter zu nennen. Diabetikerinnen bringen zehnmal so häufig mißbildete Kinder zur Welt als gesunde Frauen.

Eine heute ausgesprochen weitverbreitete Mißbildungsursache sind die Keimzellschädigungen durch langdauerndes Hungern in Verbindung mit psychischen Belastungen, wie K l e b a n o w und H e g n a u e r bewiesen. Diese Einflüsse führen zu einer generativen Insuffizienz des Fortpflanzungsapparates, analog dem Vorgang des "geschlechtlichen Alterns" wie es S t i l e v e bezeichnete. Frauen zwischen 35 und 40 Jahren brachten 1 1/2 mal und Frauen über 40 Jahre 2 1/2 mal so viel Mißbildungen zur Welt als jüngere Frauen.

Entsprechend den Keim- und Fruchtschädigungen durch Anoxämie, sah man auch hier auffällig häufig das Neuro-ektoderm geschädigt und das gehäufte Auftreten von Mongolismus.

Nach K l e b a n o w entfällt unter normalen Umständen auf 6000 - 7000 normale Neugeborene 1 mongoloides. Hatten die Mütter unter langdauerndem Hunger und schweren psychischen Belastungen gelitten, traten viermal so viele Mongolen auf. Die Erbllichkeit des Mongolismus ist noch umstritten.

Diskutiert werden auch heute noch die Keimzellschädigung und die Fruchtschädigung durch Röntgenstrahlen.

Die primäre Keimschädigung und die Fruchtschädigung sind erwiesen. Einen wesentlichen Beitrag zur Klärung der Frage der schädigenden Wirkung der temporären Sterilisation leistete D y r o f f . Er zeigte mit seinen Untersuchungen, daß die Nachkommen der Versuchstiere bis zur F<sub>6</sub>-Generation ungeschädigt waren.

Einen wichtigen Faktor für die Entstehung der Embryopathien stellen die Infektionskrankheiten dar. Seitdem G r e g g 1941 nach einer Rötelnepidemie das gehäufte Auftreten von Katarakt, Taubheit und Mikrocephalie bei Kindern beobachtet hatte, deren Mütter in den ersten Schwangerschaftsmonaten an Röteln erkrankt waren, wurde man aufmerksam und sah, daß auch andere Infektionskrankheiten ähnliche Erscheinungen auslösen. Weiterhin wurden dabei eine sogenannte "Phasenspezifität" und "Organaffinität" beobachtet. Veranschaulicht werden diese durch den "Horaire embryopathique" von B o u r q u i n .

Eine teratogene Bedeutung hat auch das Rhesus-System. Es handelt sich dabei um eine Antikörper - Antigen - Reaktion an Blut und Gewebszellen.

Im Anschluß an diesen Überblick über die einzelnen Theorien teratogener Entstehungsmöglichkeiten folgen Untersuchungsergebnisse aus der Erlanger Universitäts - Frauenklinik.

Zur Einführung wird eine Übersicht gezeigt über die Mißbildungsprozent-sätze anderer deutscher Kliniken (Berlin, München, Leipzig, Greifswald, Chemnitz und Bamberg), innerhalb eines Zeitraumes von 1930 - 1954, soweit die Zahlen greifbar waren.

An der Erlanger Universitäts - Frauenklinik wurden im Zeitraum von 1925 - 1954 18 201 Geburten gezählt mit 253 Mißbildungen, das sind 1,39 %.

Eine Aufteilung des Beobachtungszeitraumes in vier Abschnitte, nämlich Vorkriegs-, Kriegs-, frühe und spätere Nachkriegszeit (1925-39; 1940-44; 1945-49; 1950-54.) zeigt einen Anstieg der Mißbildungshäufigkeit in der Nachkriegszeit, mit Werten von 1,85 % (1945-49) und 1,58 % (1950-54).

1925-39 ergaben sich 0,99 % Mißbildungen, 1940-44 1,47 %, bei einer allgemeinen durchschnittlichen Mißbildungsquote von 1 - 2 %. Diese Beobachtungen entsprechen denen der Kliniken Berlin, Greifswald, Chemnitz und Bamberg, während München und Leipzig die höchste Mißbildungsprozentzahlen im Kriege sahen.

Es folgt die Aufteilung der Mißbildungsmütter in vier Gruppen, wie sie K l e b a n o w vorschlägt: I.) 16.-21. Lebensjahr; II.) 22.-35. Lebensjahr; III.) 36.-40. Lebensjahr; IV.) über das 40. Lebensjahr. Für Erlangen ergibt sich, daß die Mütter der Gruppe II am häufigsten, nämlich mit 0,99 %, an den Mißbildungen beteiligt waren. Das Gleiche sah man in Chemnitz, während Berlin, München und Greifswald entsprechend der allgemeinen Ansicht beobachteten, daß die Mißbildungshäufigkeit mit dem Alter der Mutter zunimmt.

In Erlangen sind die Erstgebärenden mit 55,7 % etwas häufiger an den Mißbildungen beteiligt als die Mehrgebärenden.

Es wurden 49,40 % weibliche und 49,40 % männliche Mißbildungen gezählt, bei 1,18 % Zwitterbildungen und nicht feststellbarem Geschlecht.

Die Einteilung der Mißbildungen erfolgte in 5 Gruppen:

1. Extremitäten-Mißbildungen;
2. Neuro-ektodermale Mißbildungen (Veränderungen des ZNS und dessen Spaltbildungen),
3. Mongolen,
4. Spaltbildungen des Gesichts und Rachenraumes,
5. Ubrige Mißbildungen.

Eine Aufgliederung der Mißbildungsarten in die obengenannten Zeitabschnitte zeigt, daß die spätere Nachkriegszeit einen Anstieg der neuro-ektodermalen Mißbildungen auf über das Doppelte der Vorkriegszeit brachte. Ebenso haben die Extremitäten-Mißbildungen und Gesichts- und Rachenspalten in der späteren Nachkriegszeit zugenommen. Die Mißbildungen der Gruppe 5 hingegen nahmen gegenüber der ersten Nachkriegszeit etwas ab.

Zum Abschluß werden sechs besonders demonstrative Mißbildungsfälle aus der Erlanger Universitäts-Frauenklinik angeführt.

1. Fall: Hydrocephalus, Spina bifida aperta und luxiertes rechtes Bein. Die Mißbildungsursache ist in einer Toxoplasmose-Infektion der Mutter zu suchen.
2. Fall: Völlig mißbildetes Kind, von nicht feststellbarem Geschlecht, mit totalem Bauchbruch und mazerierten, deformierten unteren Extremitäten. Auch hier ist die Ursache der Mißbildung eine Toxoplasmose-Infektion der Mutter.
3. Fall: Unreifes Kind mit fehlenden Händen, fehlendem rechten Unterschenkel und Fuß, der linke Fuß ist deformiert. Die Genese der Mißbildung ist hier wohl hereditär bedingt, die Mutter leidet an einer angeborenen Hüftgelenksluxation.
4. Fall: Akranie und Anencephalie ohne Gehirnantteile, sowie eine Spaltbildung am Übergang vom Hinterhaupt zur Halswirbelsäule. Hier ist die Ursache der Mißbildung wohl durch eine Anoxämie bedingt (mangelhafte Einidation nach Abrasio).
5. Fall: Haemato-Meningocele bei Hemmungsmißbildung des Großhirns. Die Ursache dieser Anomalie ist nicht feststellbar.
6. Fall: Acranius, ausgesprochene Froschbildung. Hier kommt als Mißbildungsätiologie wahrscheinlich eine Gestose in Frage.

Ich darf mir erlauben Herrn Professor Dr. D y r o f f  
zu danken für die Überlassung des Themas, für das Referat  
und die Erlaubnis in der Bibliothek der Universitäts-  
Frauenklinik arbeiten zu dürfen.

Herrn Dr. T h o m a s    danke ich für den freundlichen  
Rat und die Hilfe bei der Durchführung der wissenschaft-  
lichen Arbeit.

Fräulein S c h o e n e r    und Fräulein S c h u c h  
danke ich für die freundliche Unterstützung bei der  
Arbeit in der Bibliothek.

Literatur - Verzeichnis:

1. Ahlfeld, F. "Die Mißbildungen des Menschen"  
Grunow-Verlag, Leipzig 1880.
2. Aresin, N. Zbl. Gynäk. 72, 1950, 1329.  
Sommer, K.H.
3. Bamatter, F. "Mißbildungen und Röteln während  
der Schwangerschaft". Vortrag in  
der Hamburger geburtshilfl. Ge-  
sellschaft am 11.3.1951.
4. ten Berge "Prophylaktische Behandlung mit  
Rubeola-Rekonvalescenten-Serum"  
Vortrag zur 30. Tagung der deut-  
schen Gesellschaft für Gynäkologie  
in München 6.-9.-10.1954.
5. Bickenbach, W. Geburtsh. und Frauenheilk. 15, 1955, 186.
6. Bleyer, A. Americ. J. dis. child. 55, 1938, 79.
7. Bourquin zit. nach Kühnelt, Rotter-Pool,  
Zbl. Gynäk. 77, 1955, 893.
8. Brennnner, M. Geburtsh. und Frauenheilk. 14, 1954, 150.
9. Büchner, F. Kli. Woschr. 26, 1948, 38.  
Med. Klinik 47, 1952, 605.
10. Büchner, F. Kli. Woschr. 26/27, 1946/47, 137.  
Maurath, J. Naturw. 38, 1951, 142.  
Rehn, J.  
Rothweiler.
11. Butenandt, A. "Über die Wirkungsweise der Erbfaktoren".  
Jahrb. der Max-Planck-Ges. 160, 1951.
12. Correns und zit. nach Kühnelt, Rotter-Pool,  
de Vries. Zbl. Gynäk. 77, 1955, 893.
13. Dahr, P. Ärztl. Woschr. 6, 1951, 7.
14. Döderlein, A. zit. nach Maurer, Radiol. Rdschr.  
Sellheim. 3, 1934, 22.
15. Doxiades, L. Z. für menschl. Vererbungs- und  
Portius, W. Konstitutionslehre, 21, 1938, 384.
16. Dyroff, R. Strahlentherapie 24, 1927, 288.  
Strahlentherapie 45, 1932, 711.  
Mtsschr. f. Geburtsh. und Gynäk.  
93, 1933, 208.
17. Empedokles und zit. nach Nowak, Zbl. Gynäk. 72, 1950, 1313.  
Aristoteles.

18. Eppinger, H. "Die Permeabilitätspathologie als die Lehre vom Krankheitsbeginn". Springer-Verlag, Wien, 1949.
19. Fainstat, Frazer und Kalter. zit. nach Grebe, H. "Der Landarzt" 1955, 31.
20. Fanconi, G. Schweiz. med. Woschr. 1939/II, 995.
21. Fanconi, G. Wolff und Huth. zit. nach Mosler, W. Zschr. f. Geburtsh. und Gynäk. 143, 1955, 61.
22. Franceschetti, A. zit. nach Grebe, H. "Der Landarzt". 1955, 31.
23. Franken, H. Münch. med. Woschr. 97, 1955, 381.
24. Friederiscick Med. Klinik 47, 1952, 1248.
25. Gesenius, H. Anat. Anz. 98, 1951/52, 272.  
Anat. Anz. 98, 1951/52, 16.  
Zbl. Gynäk. 74, 1952, 872.
26. Geyer, H. "Zur Ätiologie der mongoloiden Idiotie". Thieme-Verlag, Leipzig, 1939.
27. v. Gierke und Rupp. zit. nach Mosler, W. Zschr. für Geburtsh. und Gynäk. 143, 1955, 61.
28. Gilmann, Gilbert, Spencer. S.Afric. J. med. Sci. 13, 1948.  
zit. nach Kühnelt, Rotter-Pool,  
Zbl. Gynäk. 77, 1955, 893.
29. Golder Dissertation Frankfurt/M. 1949.
30. Granville, His, Mall. zit. nach Kühnelt, Rotter-Pool.  
Zbl. Gynäk. 77, 1955, 893.
31. Gregg, N.M. Transact. ophthalm. soc. Austral. 3, 1941, 35.
32. Hanhardt, E. Verh. Schweiz. Naturf. Ges. 1936.  
Arch. Jul. Klausstift. 19, 1944, 549.
33. Hallervorden, J. Schulz. Handbuch der Inneren Medizin V.Bd. 1953 Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg.
34. Hartl, H. Geburtsh. und Frauenheilk. 15, 1955, 83.
35. Hegnauer, H. Geburtsh. und Frauenheilk. 14, 1954, 492.
36. Herlitzka und Spemann Schultze, Wilson, Roux. zit. nach Nowak, J. Zbl. Gynäk. 72, 1950, 1313.
37. Holländer, P. Münchner med. Woschr. 95, 1953, 1025.



58. Naujoks, Mtsschr. Geburtsh. 82, 1929, 429.  
Arch. f. Gynäk. 2, 1944, 175.
59. Nachtsheim, H. J. Hered. 41, 1950, 5.
60. Nowak, J. Zbl. Gynäk. 72, 1950, 1313.
61. Nürnberger, L. Strahlentherapie 24, 1927, 125.
62. Pereyma, K. Inaugural-Dissertation, Erlangen 1950.
63. Platzer, "Pathogenese des Ikterus gravis  
neonatorum" Thieme-Verlag, Leipzig  
1953.
64. Rübsaamen, W. Verh. dtsch. patholog. Ges. 32, 1948,  
406. Zbl. Path. 1951, 87.
65. Rumström u. Brachet, zit. nach Büchner, F., Kli. Woschr.  
Woerdemann u. 26, 1948, 38.  
Piepho.
66. Schulz und Benda zit. nach Thums, K., Münch. med.  
Woschr. 98, 1956, 129.
67. Schwalbe, E. "Morphologie der Mißbildungen"  
Bd. I-III. Verlag Fischer, Jena, 1909.  
Sammlung anat. und physiolog. Vorträge  
und Aufsätze. Heft 9 (1910).
68. Schweigert, M. s. Thomas, J. und Schweigert, M.  
Geburtsh. und Frauenheilk. im Druck.
69. Seitz, L. "Grundlagenforschung der normalen und  
toxischen Schwangerschaft" in Seitz-  
Amreich, Biologie und Pathologie des  
Weibes, 8, 1951, 603. - II. Auflage.  
Urban und Schwarzenberg-Verlag, Berlin,  
Innsbruck, München, Wien, 1951.  
Geburtsh. und Frauenheilk. 4, 1942, 133.
70. Seitz, Wintz, zit. nach Dyroff, R.  
Gauß. Strahlentherapie 24, 1927, 288.
71. Stefkow, W. H. Virchows Arch. patholog. Anat.  
252, 1924, 385.
72. Stieve, H. Zbl. Gynäk. 73, 1951, 637.
73. Stockard, C. R. "Die körperliche Grundlage der  
Persönlichkeit". Fischer-Verlag,  
Jena, 1932.
74. Thomas, J. und Geburtsh. und Frauenheilk. im Druck.  
Schweigert, M.
75. Timoféeff- zit. nach Klebanow und Hegnauer,  
Ressovsky, N.W. Med. Klinik, 45, 1950, 1198.

76. Töndury, G. Dtsch. med. Woschr. 76, 1951, 1029.
77. v. Verschuer, O. Dtsch. med. Woschr. 77, 1952, 1245.  
Erbarzt, 2, 1935, 46 - 9, 1941, 1.
78. Wiener, A.S. J. State I. Med. 47, 1947, 9.
79. Wintz, H. "Klinik der gynäkolog. Röntgentherapie"  
I. Teil, "Die Behandlung der gutartigen  
Erkrankungen", in Veit-Stoeckel,  
Handbuch der Gynäkologie, IV/2/1.  
Springer-Verlag, Berlin, 1933.
80. Witte, Inaug. Dissertation, Köln, 1936.
81. Worm, M. Geburtsh. und Frauenheilk. 12, 1952, 443.

Lebenslauf

Ich, Elsa Gerda S c h m o l d t , wurde am 2. Mai 1922 in Leipzig als einziges Kind des Kaufmannes Franz Schmoldt und seiner Ehefrau Elsa geb. Naumann geboren.

Nach vierjährigem Grundschulbesuch wurde ich Ostern 1932 in die Sexta der "Max-Klinger-Schule" (Oberschule für Mädchen) in Leipzig aufgenommen. Ostern 1941 legte ich an der gleichen Schule die Reifeprüfung ab.

Nach Ableistung einer einjährigen Reichsarbeitsdienstpflicht immatrikulierte ich mich im Sommersemester 1942 für die medizinische Fakultät an der Universität Leipzig. An der gleichen Universität legte ich im Herbst 1943 und im Frühjahr 1944 den ersten und zweiten Teil der ärztlichen Vorprüfung ab. Nach dem Sommersemester 1944 in Leipzig folgten mehrere Rüstungseinsätze der Studentenschaft bis zum Januar 1945. Am 1. Februar 1945 wurde ich als Schwesternhelferin zum DRK in ein Reservelazarett in Thüringen eingezogen und famulierte dort bis zum 31. Juli 1945.

Nach einer Famulatur an der Medizinischen Universitätsklinik Leipzig von Oktober 1945 bis April 1947, konnte ich die Immatrikulation für die Medizinische Fakultät an der Universität Würzburg im Sommersemester 1947 erreichen. Ich legte dort im Februar 1951 das medizinische Staatsexamen ab.

Vom 1. Oktober 1951 bis zum 30. Juni 1954 war ich als Pflichtassistentin, bzw. als Volontärin an der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen tätig. Es folgte eine Volontärzeit vom 1. Juli 1954 bis zum 31. Dezember 1954 an der Universitäts-Frauenklinik Erlangen. Nach Praxis-Vertretungen im Frühjahr 1955 ging ich vom 1. Mai 1955 bis zum 31. Oktober 1955 als Urlaubsvertretung für die Assistenten an der inneren Abteilung an das St. Viti-Krankenhaus in Uelzen/Hannover. Danach übernahm ich wieder Praxis-Vertretungen.



